

Vetor viral que estimula a produção do receptor solúvel para o TNF α reduz dor em modelo de neuropatia

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

A dor neuropática é uma condição comum em diabéticos, afetando cerca de 20% destes pacientes e tendo como característica ser de difícil tratamento, uma vez que não são conhecidos os mecanismos envolvidos no surgimento desta complicação. Acredita-se que a hiperglicemia possa ser um destes mecanismos, possivelmente facilitando o aparecimento da dor neuropática pela geração de mediadores pró-inflamatórios. Em pacientes diabéticos, já foi verificado o aumento nos níveis sanguíneos de TNF α e IL-2, duas citocinas pró inflamatórias. Assim, sugere-se uma correlação entre a produção destas citocinas e o quadro de dor neuropática. Com relação ao TNF α , para que seja desencadeado seu efeito pró inflamatório, é necessário sua ligação a um de seus receptores (TNFR1 e TNFR2), localizados na membrana celular. Ao ocorrer esta interação, parte da estrutura extracelular do receptor é clivada, passando a ser chamada de receptor solúvel do TNF (sTNFR1 e sTNFR2). Esta porção solúvel tem efeito antagonista sobre o TNF α , possuindo assim, atividade anti-inflamatória. Neste trabalho, os pesquisadores procuraram verificar se a estimulação da produção da forma solúvel do receptor do TNF α por meio de transgenes em modelo animal de diabetes tipo 1 poderia evitar o aparecimento da dor neuropática. Tal indução da expressão foi feita pela inoculação aguda de vetor HSV (Herpes simplex vírus), subcutaneamente nas patas traseiras dos animais diabéticos. Foi verificado que animais diabéticos apresentaram maior sensibilidade ao estímulo nocivo térmico

e mecânico em relação aos animais normoglicêmicos. Quando analisada a expressão de $\text{TNF}\alpha$, verificou-se que ela foi maior em animais diabéticos do que em normoglicêmicos no gânglio, corno da raiz dorsal, nervo ciático e pele da pata. Da mesma forma, também foi encontrada maior reatividade para o marcador de astrócitos GFAP a nível espinal em ratos diabéticos, indicando uma possível participação destas células durante a gênese da dor neuropática. Já no grupo de animais diabéticos que recebeu o vetor, não somente os níveis de $\text{TNF}\alpha$ foram normalizados, assim como o aumento da sensibilidade foi prevenindo com a administração do vetor. Por fim, a redução nos níveis endógenos de $\text{TNF}\alpha$ também teve como consequência a redução da ativação glial. A partir do cultivo de células de DRG em meio rico em glicose simulando o estado diabético, foi visto um aumento na produção de $\text{TNF}\alpha$, com concomitante aumento na forma fosforilada da p38, uma quinase que quando em sua forma ativa (fosforilada) é capaz de modular a transcrição gênica de outras citocinas. Assim, os autores comentam que neste modelo foi possível observar a produção aumentada do $\text{TNF}\alpha$ em diversos pontos da via nociceptiva (SNC, SNP), e que este “excesso” de $\text{TNF}\alpha$ pode contribuir para o surgimento da dor neuropática diabética. Por fim, é creditada a possibilidade de este mecanismo ser utilizado em favor dos pacientes, no sentido de se aumentar a produção da forma solúvel do receptor do $\text{TNF}\alpha$, podendo representar uma alternativa no manejo da dor neuropática de pacientes diabéticos. Referência: Ortmann KL, Chattopadhyay M. Decrease in neuroimmune activation by HSV-mediated gene transfer of $\text{TNF}\alpha$ soluble receptor alleviates pain in rats with diabetic neuropathy. Brain Behav Immun. 2014, pii: S0889-1591 [Epub ahead of print]

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/vetor-viral-que-estimula-a-producao-do-receptor-soluvel-para-o-tnf-reduz-dor-em-modelo-de-neuropatia · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.